

深部静脈血栓に対するカテーテル溶解療法 －外科的血栓摘除術との比較－

岡田 拓 原田 昌明 上野 剛 河合 央
大村 泰之 鷲尾 一浩 西 英行 間野 正之

要 旨：急性期の深部静脈血栓症(DVT)の治療としてカテーテル血栓溶解療法(CDT)の有効性が示唆されつつある。われわれはDVTに対して実施したCDT 17例(21脚)と外科的血栓除去療法24例を比較した。血栓縮小率, 肺血栓塞栓症の合併率, 再閉塞に関してCDTは外科的血栓摘除と比べて良好な結果が得られた。
(J Jpn Coll Angiol, 2009, 49: 365-369)

Key words: deep venous thrombosis, catheter directed thrombolysis, thrombectomy

序 言

急性期の深部静脈血栓症(DVT)の治療には血栓溶解療法と外科的血栓摘除術とに大別されるが, その治療法の選択には今も議論の余地がある。外科的治療は急速な症状の改善が得られるものの再閉塞率が高く, 症状および血行動態的な改善は血栓溶解療法と差がないと言われている¹⁾。

一方, 血栓溶解療法において従来の末梢静脈内投与に代わってより高濃度に選択的に血栓溶解剤を投与することが可能なカテーテル血栓溶解療法(CDT)が施行されるようになり, その有効性が示唆されつつある^{2, 3)}。これまでわれわれはCDTの有用性について報告してきたが⁴⁾, 今回は1982年から2007年までに当科で経験した急性期のDVTに対して実施したCDTと外科的血栓除去療法とを比較検討したので若干の文献的考察を加え報告する。

対象と方法

1982年から2007年までに当科で経験した急性期のDVT患者を対象とし, 以下の基準で治療を選択した。安静時疼痛, 皮膚の色調変化, 腫脹が強く発症から1週間以内の腸骨～大腿静脈のDVTに対して1998年までは外科的血栓除去術を施行した。1998年以降は発症から1週

間以内の腸骨～膝窩静脈のDVTに対して積極的にCDTを施行した。発症後1週間以上経過した場合は原則としてウロキナーゼの全身投与としたが, 症状の強い症例などは個々の患者の状態を考慮した上でCDTを選択した。

検討の対象となった症例の内訳はCDTが17例(21肢, 右5, 左16)で静脈閉塞部位は外腸骨～大腿10肢, 外腸骨3肢, 外腸骨～膝窩7肢, 大腿1肢であった。外科的血栓除去療法は24例(右4, 左20)で閉塞部位は外腸骨～大腿9肢, 外腸骨2肢, 外腸骨～膝窩7肢, 大腿3肢, 大腿～膝窩2肢, 膝窩1肢であった。二つの治療群間で年齢, 性別, 発症から治療までの時間に有意差は認めなかった(**Table 1**)。またDVTの原因はどちらも長期臥床が半数以上を占めた。外科的血栓除去療法は過去の症例がほとんどであったため原因不明例が多かったが2群間に有意差は認めなかった(**Table 2**)。

CDTでは大腿または膝窩静脈から順行性にカテーテルを挿入して溶解剤を投与した。初期の1例でカテーテルからウロキナーゼの点滴静注で行い, 以降はpulse spray catheter[®](E-Z-EM社製)とFOUNTAIN[™] infusion system (Merit medical社製)を用いてウロキナーゼを噴出させた。投与量は原則として12万単位を朝夕2回(合計平均200 ± 41.6万単位, 最少投与量144万単位, 最大投与量288万単位)とした。ウロキナーゼ投与3, 4日後に静脈

Table 1 Background of patients

	CDT	surgery	P value
No. of patients	17	24	
Sex (male/female)	6/11	10/4	NS
Mean age	63.4 ± 10.1	56.6 ± 17.6	NS
Prior to treatment day	5.3 ± 7.1	4.0 ± 2.5	NS

NS = not significant

Table 2 Main causes of thrombosis

	CDT	surgery
Bed rest	8	13
PC deficiency	3	1
PS deficiency	0	1
Antiphospholipid Ab	2	0
Dehydration	1	0
Trauma	1	0
Unknown	2	9

PC: protein C, PS: protein S, Ab: antibody

造影を実施し、血栓溶解の程度確認とカテーテルの位置修正をしてさらに治療を継続した。以降適宜静脈造影にて治療効果をみながら投与期間を決定した(最短投与日数6日, 最長投与日数12日)。抗凝固療法としてヘパリンの点滴静注(APTT 45~70にコントロール)とワーファリンの経口投与(PT-INR 1.7~2.0程度にコントロール)を併用した。

また、肺血栓塞栓予防のため全例に下大静脈フィルターを留置した。一時型が保険認可される以前の症例、治療効果が不十分な症例又は患者のコンプライアンスが不良でPT-INRのコントロールが不十分な症例には永久型(5例)、それ以外は一時型(12例)を選択した。

外科的血栓除去例は23例で、腸骨静脈領域にはFogartyカテーテルを用いて血栓摘除を行い、下肢はミルキングにて血栓を排出した。1例は膝窩静脈から直接血栓摘除と大腿・大腿静脈バイパス+動静脈シャントを施行した。肺血栓塞栓予防として閉塞用バルーンカテーテルを用い、血栓が残存している症例や再発が危惧される症例18例(75%)には術後に永久型下大静脈フィルターを留置した。またCDTと同様に抗凝固療法としてヘパリン点滴静注とワーファリンの経口投与を実施した。

効果判定は治療前後で静脈造影を実施して血栓によ

る血管陰影欠損部の面積をそれぞれ求め、血栓の消失率(治療前後の陰影欠損面積の差/治療前の陰影欠損面積)を比較した。さらに消失率を3段階に分類し⁵⁾、95%以上をcomplete, 95%未満50%以上をpartial, そして50%以下をnoneとした。また肺血栓塞栓の検索には治療中止後全例に^{99m}Tc-MAAおよび^{81m}Krを用いた肺換気/血流シンチグラフィでミスマッチを認めるものを陽性とした。

解析方法は χ^2 検定, Mann-Whitney U検定を用いて行い、統計学的有意差は $p < 0.05$ とした。

結 果

CDTではcompleteが⁸14肢(66.7%), partialが⁶6肢(28.5%), noneは1肢(4.8%)であった。一方外科的血栓摘除術を施行した群ではcompleteは⁶6肢(25%), partialが¹²12肢(50%), noneは⁶6肢(25%)で2群間に有意差を認めた(**Fig. 1**)。特にCDTにおいて発症2日以内に治療を開始した症例では初期のウロキナーゼ点滴静注の1肢でnoneだったものの、pulse spray techniqueを導入した後はcompleteが⁸8肢(80%), partialが¹1肢(10%)と良好な結果が得られた。

術後1年以内に治療域に静脈血栓が増悪した割合はCDTで2肢(9.5%), 外科的血栓摘除術で5肢(20.8%)(3

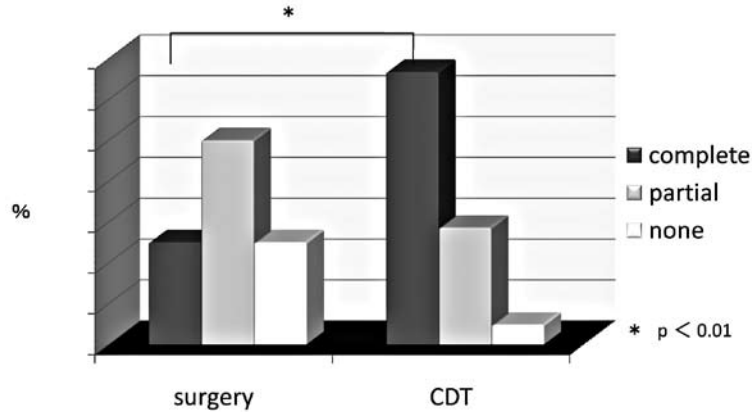


Figure 1 Treatment outcome of surgery and CDT.

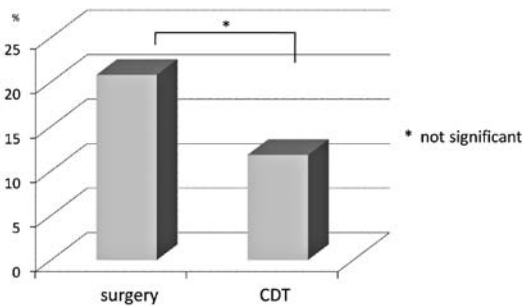


Figure 2 Rate of re-occlusion.

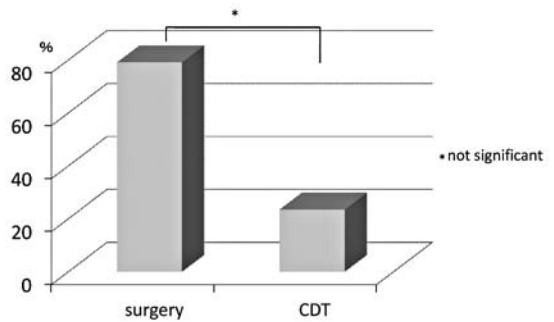


Figure 3 Rate of pulmonary embolism. One patient died from pulmonary embolism.

肢完全摘出, 2 肢不完全摘出)で 2 群間に有意差を認めなかった(Fig. 2)。

肺血栓塞栓はCDTを施行した群では 4 例(23.5%), 外科的血栓除去術を施行した群では19例(79.1%)認めた(Fig. 3)。CDTで合併した肺血栓塞栓は全て軽症例だったが, 外科的血栓除去群では永久型下大静脈フィルター未留置 1 例で遠隔期に肺血栓塞栓による死亡が存在した。なお, 一時型留置フィルターにはどの症例においても大きな血栓は付着しておらず, 極少量付着していてもそれがDVT由来の血栓を捕捉したものかは判定困難であった。その他, CDTでカテーテル挿入部の出血 2 例(11.8%), 胃潰瘍による消化管出血 1 例(11.8%)を認めたが他のCDT症例も含め輸血を必要とするほど貧血が進むものはなかった。外科的血栓除去群では 5 例(20.8%)で

周術期に輸血を施行した。

考 察

急性期のDVTでは四肢の腫脹, 疼痛など症状の改善のために静脈の鬱血を早期に解除することが重要である。これまで, 早急に血流路を確保する目的で外科的血栓除去術が選択されてきたが, 破裂, 内膜剥離等の合併症が問題であり, また内膜の過形成が促進されて高率に再閉塞が起こるため, 遠隔成績は保存的治療と差がないと言われている。

一方, 血栓溶解療法においてCDTは近年その有用性が示唆されている。従来の末梢静脈からの血栓溶解療法の場合, 閉塞して血流のない血栓に溶解剤が到達せず十分な効果が得られないのに対して, CDTは血栓へ直

接高濃度の血栓溶解剤を投与することでより効率的に溶解効果を発揮することができ、これにより総投与量や治療期間が制限されて出血性の合併症のリスク軽減にもつながる^{2,6)}。また機械的に静脈弁を損傷することなく早期に血流を正常化することで静脈弁の機能を保存できるので、開存率のみならず治療後の静脈逆流の発生頻度に関してもCDTは末梢静脈からの投与に比べて優れていると報告されている^{3,7)}。CDTの溶解剤の投与方法に関しては、pulse spray techniqueを用いるほうがより効果的である。

CDTが効果的に作用する時期は血栓が柔らかく器質化する以前の発症早期と考えられる。今検討では基本的に発症後1週間以内としたが、2週間、さらには慢性期のDVTにおいても良好な結果が報告されている。具体的に発症後いつまでが本療法の適応になるか明確なものは未だなく、医療機材、溶解剤の改善に伴い適応時期はさらに拡大する可能性がある。また対象としている部位に関してもさまざまであるが、一般的に腸骨～大腿静脈が多く、それより末梢の静脈での成功率は悪くなるとされ⁸⁾、本検討においても膝窩静脈を含む症例ではcompleteは57%に低下し同様の傾向が認められた。今後、CDTの適応期間、部位が決定できればより安全で高い成功率を保って施行できると思われる。

術後の重要な合併症として肺血栓塞栓があるが、予防的下大静脈フィルター挿入の必要性に関しては意見の分かれるところである。一般的にCDT施行後に約10%程度肺血栓塞栓が発症⁹⁾、機械的に血栓を粉碎するpulse spray techniqueではさらにそのリスクが高くなると言われている¹⁰⁾ことから少なくとも一時的に下大静脈フィルターを留置することが望ましいと思われる。今検討では有意差はなかったもののCDTに比べ外科的血栓摘除で高率に肺血栓塞栓症が出現した要因として、25%の症例でフィルターが留置されていなかったこと、外科的血栓摘除術では術中は閉塞用バルーンを使用し術後に永久フィルターを挿入すること、また治療前に単純レントゲンで肺塞栓を診断された症例も1例認められたことから術前より既に肺血栓塞栓症が発症していた症例が存在した、などが考えられる。

結 語

今検討で外科的血栓摘除群は過去の報告と同様、早期発症例においても血栓摘除が困難で血栓が残存することが多く、また完全に摘除できた症例でも半数以上で再閉塞した。一方、CDTはより低侵襲であり今回の検討においても血栓除去術と比べても短期的・長期的治療効果は良好であった。急性期のDVTに対するCDTと外科的血栓除去術を比較検討しCDTの有用性が示唆された。

文 献

- 1) 星野俊一, 佐戸川弘之: 深部静脈血栓症—本邦における静脈疾患に関するSurvey I. 静脈学, 1997, **8**: 307-311.
- 2) 山田典一, 中野 越: カテーテル血栓溶解療法. 静脈学, 2001, **12**: 95-105.
- 3) Meissner MH: Thrombolytic therapy for acute deep vein thrombosis and the venous registry. Rev Cardiovasc Med, 2002, **3**: S53-60.
- 4) 藤田武郎, 間野正之: 深部静脈血栓症に対するカテーテル血栓溶解療法の検討. 静脈学, 2004, **15**: 25-31.
- 5) 田村幸穂, 平田光博, 西巻 博 他: 深部静脈血栓症に対するカテーテル的血栓溶解療法の有用性. 静脈学, 2005, **16**: 345-349.
- 6) Ruiz-Bailén M, Brea-Salvago JF, de Hoyos EA et al: Post-thrombolysis intracerebral hemorrhage: data from the Spanish Register ARIAM. Crit Care Med, 2005, **33**: 1829-1838.
- 7) Elsharawy M, Elzayat E: Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. A randomized clinical trial. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2002, **24**: 209-214.
- 8) Bjarnason H, Kruse JR, Asinger DA et al: Iliofemoral deep venous thrombosis: safety and efficacy outcome during 5 years of catheter-directed thrombolytic therapy. J Vasc Interv Radiol, 1997, **8**: 405-418.
- 9) 佐戸川弘之, 星野俊一, 岩谷文夫 他: 発症後30日以内の深部静脈血栓症における外科治療のstrategy. 静脈学, 1998, **9**: 193-198.
- 10) Greenberg RK, Ouriel K, Srivastava S et al: Mechanical versus chemical thrombolysis: an in vitro differentiation of thrombolytic mechanisms. J Vasc Interv Radiol, 2000, **11**: 199-205.

Efficacy of Catheter Direct Thrombolysis for Deep Venous Thrombosis: Comparison with Surgical Thrombectomy

Hiroshi Okada, Masaaki Harada, Tsuyoshi Ueno, Hiroshi Kawai, Yasuyuki Omura,
Kazuhiro Washio, Hideyuki Nishi, and Masayuki Mano

Department of Surgery, Okayama Rousai Hospital, Okayama, Japan

Key words: deep venous thrombosis, catheter-directed thrombolysis, thrombectomy

The effectiveness of catheter-directed thrombolysis (CDT) has been suggested as treatment for acute deep vein thrombosis (DVT). As a treatment for DVT, we compared CDT (17 patients, 21 legs) with surgical thrombectomy (24 patients). Compared with the surgical group, the CDT group displayed an improved degree of thrombolysis and reduced onset of pulmonary embolism and re-occlusion. (J Jpn Coll Angiol, 2009, **49**: 365–369)